

Title	Intestinal epithelial cell-derived Semaphorin 7A negatively regulates development of colitis via $\alpha v \beta 1$ integrin
Author(s)	姜, 秀辰
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59038">https://hdl.handle.net/11094/59038</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【35】	
氏 名	姜 秀 辰 (Sujin Kang)
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 0 8 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学 位 論 文 名	Intestinal epithelial cell-derived Semaphorin 7A negatively regulates development of colitis via $\alpha v \beta 1$ integrin (セマフォリン分子 Sema7A の腸管炎症制御作用の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 熊ノ郷 淳 (副査) 教 授 竹田 潔 教 授 荒瀬 尚

論 文 内 容 の 要 旨

[ 目 的 ]

Intestinal macrophages have been implicated in intestinal immune homeostasis through interactions with intestinal epithelial cells. However, the molecular mechanisms of how their functions are regulated during inflammation still remain unclear.

Here, we report that Sema7A, a glycosylphosphatidylinositol-anchored semaphorin expressed in intestinal epithelial cells, induces IL-10 production by intestinal macrophages to regulate intestinal inflammation. Sema7A-deficient mice showed severe signs of DSS-induced colitis due to reduced intestinal IL-10-levels. Conversely, administration of rSema7A to DSS-fed mice ameliorated the severity of colitis; these effects were diminished by IL-10 blocking antibodies. We further identified MHCII<sup>int</sup>F4/80<sup>hi</sup>CD11b<sup>hi</sup> macrophages as the main producers of IL-10 in response to Sema7A; in these cells,  $\alpha\text{v}\beta 1$  integrin functions as a receptor. Notably, we found that Sema7A was predominantly expressed on the basolateral side of epithelial cells and promoted IL-10 production by macrophages in a direct cell-cell contact dependent manner. In addition, bone-marrow chimera mice with Sema7A-deficient intestinal epithelial cells showed colitis as severe as that observed in Sema7A-null mice.

These findings indicate that Sema7A plays crucial roles in suppressing intestinal inflammation through  $\alpha\text{v}\beta 1$  integrin, and also provides a novel mode of IL-10 induction via interactions between intestinal epithelial cells and macrophages.

## 論文審査の結果の要旨

セマフォリン分子群は、従来、神経ガイダンス因子として同定された分子群であるが、近年、様々な免疫応答に関与することが明らかになっている。その中でも、7型セマフォリン分子（Sema7A）は活性化T細胞に発現し、 $\alpha 1 \beta 1$  インテグリンを介して炎症性マクロファージを活性化することが明らかにされていた。しかし、本研究では、Sema7Aが腸管組織に高発現することを発見し、腸管免疫システムにおいての役割を検討した。その結果、Sema7A欠損マウスは腸炎モデルで炎症が増悪することを見出し、更に、Sema7Aが腸管マクロファージの $\alpha \text{v} \beta 1$  インテグリンを介しIL-10産生を促すこと、及び腸管上皮細胞にSema7Aが高発現することを発見することで、腸管上皮細胞とマクロファージの相好作用により腸炎の発症を制御することを明らかにした。よって、本論文は、博士（医学）の学位授与に値する。